

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-090357

(43)Date of publication of application : 27.03.2002

(51)Int.Cl.

G01N 31/20
G01N 37/00
// C12M 1/00
C12M 1/38

(21)Application number : 2000-276516

(71)Applicant : KAWAMURA INST OF CHEM RES

(22)Date of filing : 12.09.2000

(72)Inventor : ANAZAWA TAKANORI
MURATA KAZUTAKA
TERAMAE ATSUSHI

(54) MICRO CHEMICAL DEVICE HAVING TEMPERATURE REGULATING MECHANISM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a micro chemical device having a temperature regulating mechanism capable of easily and precisely regulating temperature within a desired area inside the micro chemical device generally having difficulties in temperature regulation.

SOLUTION: In this micro chemical device having the temperature regulating mechanism, exothermic bodies or endothermic bodies are arranged in at least two directions of the area to be thermally regulated inside the micro chemical device having a capillary type flow passage, and a temperature detector is arranged between the exothermic bodies or endothermic bodies.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-90357
(P2002-90357A)

(43)公開日 平成14年3月27日(2002.3.27)

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マ-ト*(参考) |
|--------------------------|-------|---------------|------------|
| G 0 1 N 31/20 | | G 0 1 N 31/20 | 2 G 0 4 2 |
| 37/00 | 1 0 1 | 37/00 | 4 B 0 2 9 |
| // C 1 2 M 1/00 | | C 1 2 M 1/00 | A |
| 1/38 | | 1/38 | Z |

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願2000-276516(P2000-276516)

(22)出願日 平成12年9月12日(2000.9.12)

(71)出願人 000173751

財団法人川村理化学研究所
千葉県佐倉市坂戸631番地

(72)発明者 穴澤 孝典

千葉県佐倉市大崎台4-35-4

(72)発明者 村田 一高

千葉県千葉市若葉区若松町975-10-4-101

(72)発明者 寺前 教司

千葉県佐倉市大崎台1-20-10-204

(74)代理人 100088764

弁理士 高橋 勝利

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 温度調節機構を有する微小ケミカルデバイス

(57)【要約】

【課題】 本発明は、一般に正確な温度測定が困難である微小ケミカルデバイス中の所望の領域を容易、且つ正確に温度調節することが出来る温度調節機構を有する微小ケミカルデバイスを提供することにある。

【解決手段】 毛細管状の流路を有する微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき領域の少なくとも2方向に発熱体又は吸熱体が設けられており、該発熱体又は吸熱体に挟まれた位置に温度検出器が設けられている温度調節機構を有する微小ケミカルデバイス。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 毛細管状の流路を有する微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき領域の少なくとも2方向に発熱体又は吸熱体が設けられており、該発熱体又は吸熱体に挟まれた位置に温度検出器が設けられている温度調節機構を有する微小ケミカルデバイス。

【請求項2】 微小ケミカルデバイスが、表面に溝を有する部材(A)と、部材(A)の溝が形成された面に接着された部材(B)で構成されており、流路が部材

(A)の溝と部材(B)とで形成されたものである請求項1に記載の温度調節機構を有する微小ケミカルデバイス。

【請求項3】 部材(A)と部材(B)の間に固体状物質(C)が充填された構造を有し、流路が固体状物質(C)の欠損部として形成されたものである請求項1又は2に記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項4】 発熱体又は吸熱体が、部材(A)及び/又は部材(B)に封入、固定されたものである請求項2又は3に記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項5】 発熱体が、電気ヒーターである請求項1～4のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項6】 電気ヒーターが、抵抗発熱体の蒸着膜である請求項5に記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項7】 温度検出器が電気式温度検出器である請求項1～6のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項8】 微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき領域が2つ以上である請求項1～7のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項9】 微小ケミカルデバイスがマイクロリアクターである請求項1～8のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイス。

【請求項10】 マイクロリアクターがピーシーアール(PCR)デバイスである請求項9に記載の微小ケミカルデバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、化学工業、生化学工業、農業、林業、水産業、医療、食品工業、製薬工業、環境保全、犯罪捜査、スポーツ、その他の広範な分野において使用される毛細管状の流路を有する微小ケミカルデバイス、例えば、化学、生化学分野で用いられる微小反応デバイス(マイクロリアクター)や、集積型DNA分析デバイス、微小電気泳動デバイス、微小クロマトグラフィーデバイス、微小膜分離デバイス、微小抽出デバイス等として有用な温度調節機構を有する微小ケミカルデバイス及び温度調節方法に関する。

【0002】詳しくは、本発明は温度調節機構を有する微小ケミカルデバイスに関し、微小な領域を正確に温度調節することが可能な微小ケミカルデバイスに関する。

中でもマイクロリアクター、とりわけピー・シー・アール(PCR:ポリメラーゼ連鎖反応、以下、PCRと記述する。)デバイス用として有用な微小ケミカルデバイスに関する。

【0003】

【従来の技術】微小ケミカルデバイスとして、シリコン、石英、ガラス、重合体などの基材に、エッチング法により細い溝状の流路を形成し、必要に応じてカバーを装着して溝状の流路を毛細管状の流路と成し、液体流路、流路状反応槽、分離用ゲルチャンネルなどとして知られており、このような微小ケミカルデバイスの特定の領域を加温する機構として、電気ヒーターを組み込む方法が報告されている(例えば、サイエンス、282巻、484頁、1998年)。

【0004】しかしながら、微小な部分を正確に温度調節することは極めて困難であり、設定温度と実温の乖離が大きくなりがちであった。その理由の第1は微小な部分の正確な温度検出が困難であること、第2は温度調節すべき部分の表面積が該部分の体積に比して非常に大きいために、熱の出入りが大きく、安定した温度調節が困難なためである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、一般に正確な温度測定が困難である微小ケミカルデバイス中の所望の領域を容易、且つ正確に温度調節することが出来る温度調節機構を有する微小ケミカルデバイスを提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決する方法について鋭意検討した結果、微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき領域を挟む少なくとも2方向に、発熱体又は吸熱体を配置すると共に、該発熱体又は吸熱体に挟まれた部分に温度検出器を設け、該温度検出器の測定温度に基づいて温度調節を行うことで、上記課題が解決され、微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき微小部分の正確な温度調節が可能なることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】即ち、本発明は、(1)毛細管状の流路を有する微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき領域の少なくとも2方向に発熱体又は吸熱体が設けられており、該発熱体又は吸熱体に挟まれた位置に温度検出器が設けられている、温度調節機構を有する微小ケミカルデバイスと、

【0008】(2)微小ケミカルデバイスが、表面に溝を有する部材(A)と、部材(A)の溝が形成された面に接着された部材(B)で構成されており、流路が部材(A)の溝と部材(B)とで形成されたものである

(1)に記載の温度調節機構を有する微小ケミカルデバイスと、

【0009】(3)部材(A)と部材(B)の間に固体

状物質(C)が充填された構造を有し、流路が固体状物質(C)の欠損部として形成されたものである(1)又は(2)に記載の微小ケミカルデバイスと、

【0010】(4)発熱体又は吸熱体が、部材(A)及び/又は部材(B)に封入、固定されたものである

(2)又は(3)に記載の微小ケミカルデバイスと、

【0011】(5)発熱体が、電気ヒーターである上記の(1)～(4)のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイスと、

【0012】(6)電気ヒーターが、抵抗発熱体の蒸着膜である(5)に記載の微小ケミカルデバイスと、

【0013】(7)温度検出器が電気式温度検出器である(1)～(6)のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイスと、

【0014】(8)微小ケミカルデバイス内の温度調節すべき領域が2つ以上である上記の(1)～(7)のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイスと、

【0015】(9)微小ケミカルデバイスがマイクロリアクターである上記の(1)～(8)のいずれか1つに記載の微小ケミカルデバイスと、

【0016】(10)マイクロリアクターがピーシーアール(PCR)デバイスである(9)に記載の微小ケミカルデバイスとを含むものである。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の微小ケミカルデバイスは、デバイス内部に毛細管状の流路(以下、単に流路と称する場合がある)を有するものである。なお、本明細書に於いては、流路とは流体が流れる毛細管状の空洞を意味し、流体の移送のための流路、反応場となる流路(反応槽を含む)、バルブ機構部、抽出・濾過などの物理化学的处理部、分析部、検出部なども含まれる。

【0018】流路の端は、微小ケミカルデバイス外に開口していても良いし、直接外部に開口せず、微小ケミカルデバイスに組み込まれた他の機構、例えば貯液槽、圧力タンク、廃液吸収体などに連絡していても良い。

【0019】本発明の微小ケミカルデバイスの流路の断面寸法は任意であるが、断面の縦及び横寸法はそれぞれ、好ましくは $1\mu\text{m}$ ～ 3mm 、更に好ましくは $10\mu\text{m}$ ～ 1mm である。この寸法より小さい場合、流体が液体である場合に、液体の流通速度が低下する傾向にあるので好ましくなく、また、この寸法を超えると、微小ケミカルデバイスとしての特長が失われる傾向にあるので好ましくない。毛細管状の流路の断面形状は任意であり、例えば矩形(角の丸められた矩形を含む)、台形、円、半円、スリット状などであって良い。

【0020】本発明の微小ケミカルデバイスは、好ましくは直接又は間接的に接着された2つの部材、即ち部材(A)と部材(B)との間に流路が形成されたものである。流路は、例えば、(イ)表面に溝を有する部材

(A)の溝を有する面に、他の部材(B)が接着されて

形成されていても良いし、また、例えば、(ロ)部材(A)と部材(B)の間の流路以外の部分に固体状物質(C)が充填されて形成されていても良い。

【0021】上記(イ)における流路は、底面と側面が部材(A)、上面が部材(B)もしくは部材(B)に塗布された接着剤で構成されている。但し、部材(A)は複数の素材で構成されていてもよく、例えば、溝の底と側面が異なる素材で形成されていても良い。また、上記(ロ)における流路は、部材(B)を上にした時の底面が部材(A)、側面が充填された固体状物質(C)、上面が部材(B)で構成されている。

【0022】流路が、表面に溝を有する部材(A)の溝を有する面に他の部材(B)を接着して形成される場合には、溝はその周辺部より低い、いわゆる溝として形成されていても良いし、部材(A)表面に立つ壁の間として形成されていても良い。

【0023】溝の深さは場所により異なっていて良い。部材(A)の表面に溝を設ける方法は任意であり、例えば、射出成型、溶剤キャスト法、熔融レプリカ法、切削、エネルギー線硬化性樹脂塗膜のパターニング露光と未硬化部の除去、フォトリソグラフィ(エネルギー線リソグラフィを含む)、湿式エッチング法、乾式エッチング法、レーザーエッチング法、蒸着法、気相重合法、溝となるべき部分を切り抜いたシート状部材と板状部材との接着などの方法を利用できる。

【0024】流路が部材(A)と部材(B)との間の流路以外の部分に固体状物質(C)が充填されて形成されている構造の場合、固体状物質(C)の厚みは必ずしも均一である必要はないが、均一であることが好ましい。

【0025】部材(A)の形状は任意であるが、シート状、板状、塗膜状、又は棒状であることが好ましい。部材(A)が表面に溝を有するものである場合には、溝が形成された面が平面状の形状であることが好ましい。また、部材(B)は複数の素材で構成された複合体であって良い。例えば積層体であっても良いし、支持体上に形成されたものであってもよい。

【0026】部材(B)は、表面に溝を有する部材(A)の溝が形成された面に接着し、部材(A)の溝と部材(B)でもって流路を形成することが可能なもの、あるいは、部材(A)と部材(B)との間に、流路となる部分を除いて固体状物質を充填することにより部材(A)と部材(B)と固体状物質でもって流路を形成することが可能なものであれば、その形状、構造、表面状態などは任意である。

【0027】これらについては、部材(A)の場合と同様である。部材(B)は、その表面に溝が形成されていても必要はないが、溝や溝以外の構造が形成されていても良い。例えば、部材(B)は、表面に溝が形成された部材(A)の鏡像体であってもよい。

【0028】表面に溝を有する部材(A)と部材(B)

の接着方法は、部材(A)の表面の溝が流路として形成される方法であれば任意であり、溶剤型接着剤の使用、無溶剤型接着剤の使用、溶融型接着剤の使用、部材

(A)及び/又は部材(B)表面への溶剤塗布、熱や超音波による融着等を使用するが、無溶剤型の接着剤の使用が好ましい。

【0029】無溶剤型接着剤としてエネルギー線硬化性樹脂を用い、エネルギー線照射により硬化させて接着する方法が、微小なデバイスの精密な接着が可能であり、生産性も高いことから、好ましい。また、溝に保護材を充填した状態で接着した後、保護材を除去する方法を採ることも可能である。部材(B)は接着剤の硬化物そのものであってもよい。また、部材部材(B)は複数の素材で構成された複合体、例えば積層体であっても良い。

【0030】部材(A)と部材(B)との間の流路以外の部分に固体状物質を充填することによって形成される構造の流路を形成する方法は、例えば、部材(A)と部材(B)の間にエネルギー線硬化性組成物を挟持し、部材(A)及び/又は部材(B)の外部から、流路となる部分を除いてエネルギー線を照射し、未硬化のエネルギー線硬化性組成物を除去する方法、流路となるべき部分を切り抜いた接着性のシート状部材を部材(A)と部材(B)間に挟んで互いに接着する方法、流路となるべき部分に、四フッ化エチレン製の棒状物の如き保護物質を置き、接着剤や溶融樹脂を充填・固化した後、保護物質を除去する方法等を行うことができる。

【0031】本法は工程数は少ないが、流路径が小さくなると、未硬化のエネルギー線硬化性組成物や保護物質の除去が困難となるため、比較的寸法の大きな流路を形成する方法として好適である。

【0032】本微小ケミカルデバイスを形成する部材、例えば部材(A)や部材(B)の材質は任意であり、ガラス、石英のような結晶、シリコンのような半導体、ステンレススチールのような金属、セラミック、炭素、高分子重合体(以下、単に重合体と称する)などであり得るが、重合体であることが、電熱係数が低く微小な部分の温度設定が可能であるため好ましい。

【0033】重合体は、単独重合体であっても、共重合体であっても良く、また、熱可塑性重合体であっても、熱硬化性重合体であっても良い。生産性の面から、熱可塑性重合体又はエネルギー線硬化性組成物の硬化物であることが好ましい。なお、部材(A)と部材(B)の接着、部材(C)の硬化、感温性ゲルの形成などに於いてエネルギー線を使用する場合には、必要に応じて、部材(A)、部材(B)の少なくとも一方に、使用するエネルギー線を透過させるものを使用する。

【0034】本発明の微小ケミカルデバイスを形成する部材に使用できる重合体としては、例えば、ポリスチレン、ポリ- α -メチルスチレン、ポリスチレン/マレイン酸共重合体、ポリスチレン/アクリロニトリル共重合

体の如きスチレン系重合体；ポリスルホン、ポリエーテルスルホンの如きポリスルホン系重合体；ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルの如き(メタ)アクリル系重合体；

【0035】ポリマレイミド系重合体；ビスフェノールA系ポリカーボネート、ビスフェノールF系ポリカーボネート、ビスフェノールZ系ポリカーボネートの如きポリカーボネート系重合体；ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ-4-メチルペンテン-1の如きポリオレフィン系重合体；塩化ビニル、塩化ビニリデンの如き塩素含有重合体；酢酸セルロース、メチルセルロースの如きセルロース系重合体；ポリウレタン系重合体；ポリアミド系重合体；ポリイミド系重合体；

【0036】ポリ-2, 6-ジメチルフェニレンオキサイド、ポリフェニレンサルファイドの如きポリエーテル系又はポリチオエーテル系重合体；ポリエーテルエーテルケトンの如きポリエーテルケトン系重合体；ポリエチレンテフタレート、ポリアリレート等の如きポリエステル系重合体；エポキシ樹脂；ウレア樹脂；フェノール樹脂などが挙げられる。これらの中でも、接着性が良好な点などから、スチレン系重合体、(メタ)アクリル系重合体、ポリカーボネート系重合体、ポリスルホン系重合体、ポリエステル系重合体が好ましく用いられる。

【0037】エネルギー線硬化性組成物を構成するエネルギー線硬化性化合物は、ラジカル重合性、アニオン重合性、カチオン重合性等任意のものであってもよい。エネルギー線硬化性化合物は、重合開始剤の非存在下で重合するものに限らず、重合開始剤の存在下でのみエネルギー線により重合するものも使用することができる。

【0038】そのようなエネルギー線硬化性化合物としては、重合性の炭素-炭素二重結合を有するものが好ましく、中でも、反応性の高い(メタ)アクリル系化合物やビニルエーテル類、また光重合開始剤の非存在下でも硬化するマレイミド系化合物が好ましい。

【0039】エネルギー線硬化性化合物として好ましく使用することができる架橋重合性の(メタ)アクリル系単量体としては、例えば、ジエチレングリコールジ(メタ)アクリレート、ネオペンチルグリコールジ(メタ)アクリレート、1, 6-ヘキサジオールジ(メタ)アクリレート、1, 8-オクタジオールジ(メタ)アクリレート、2, 2'-ビス(4-(メタ)アクリロイルオキシポリエチレンオキシフェニル)プロパン、

【0040】2, 2'-ビス(4-(メタ)アクリロイルオキシポリプロピレンオキシフェニル)プロパン、ヒドロキシジビバリン酸ネオペンチルグリコールジ(メタ)アクリレート、ジシクロペンタニルジアクリレート、ビス(アクロキシエチル)ヒドロキシエチルイソシアヌレート、N-メチレンビスアクリルアミドの如き2官能単量体；

【0041】トリメチロールプロパントリ(メタ)アク

リレート、トリメチロールエタントリ（メタ）アクリレート、トリス（アクロキシエチル）イソシアヌレート、カプロラクトン変性トリス（アクロキシエチル）イソシアヌレートの如き3官能単量体；ペンタエリスリトールテトラ（メタ）アクリレートの如き4官能単量体；ジペンタエリスリトールヘキサ（メタ）アクリレートの如き6官能単量体などが挙げられる。

【0042】また、エネルギー線硬化性化合物として、重合性オリゴマー（プレポリマーと呼ばれる）を用いることもでき、例えば、重量平均分子量が500～50000のものが挙げられる。そのような重合性オリゴマーとしては、例えば、エポキシ樹脂の（メタ）アクリル酸エステル、ポリエーテル樹脂の（メタ）アクリル酸エステル、ポリブタジエン樹脂の（メタ）アクリル酸エステル、分子末端に（メタ）アクリロイル基を有するポリウレタン樹脂などが挙げられる。

【0043】マレイミド系の架橋重合性のエネルギー線硬化性化合物としては、例えば、4, 4'-メチレンビス（N-フェニルマレイミド）、2, 3-ビス（2, 4, 5-トリメチル-3-チエニル）マレイミド、1, 2-ビスマレイミドエタン、1, 6-ビスマレイミドヘキサン、トリエチレングリコールビスマレイミド、N, N'-m-フェニレンジマレイミド、m-トリレンジマレイミド、N, N'-1, 4-フェニレンジマレイミド、N, N'-ジフェニルメタンジマレイミド、

【0044】N, N'-ジフェニルエーテルジマレイミド、N, N'-ジフェニルスルホンジマレイミド、1, 4-ビス（マレイミドエチル）-1, 4-ジアゾニアピシクロ-[2, 2, 2]オクタンジクロリド、4, 4'-イソプロピリデンジフェニル=ジシアナート・N, N'-（メチレンジ-p-フェニレン）ジマレイミドの如き2官能マレイミド；N-（9-アクリジニル）マレイミドの如きマレイミド基とマレイミド基以外の重合性官能基とを有するマレイミドなどが挙げられる。

【0045】マレイミド系の架橋重合性オリゴマーとしては、例えば、ポリテトラメチレングリコールマレイミドカプリエート、ポリテトラメチレングリコールマレイミドアセテートの如きポリテトラメチレングリコールマレイミドアルキレートなどが挙げられる。

【0046】マレイミド系の単量体やオリゴマーは、これら同士、及び／又はビニル単量体、ビニルエーテル類、アクリル系単量体の如き重合性炭素・炭素二重結合を有する化合物と共重合させることもできる。

【0047】これらの化合物は、単独で用いることもでき、2種類以上を混合して用いることもできる。上に示した化合物の中に、単独ではその硬化物が指定の引張弾性率の範囲から外れるものもあるが、他の共重合性化合物、例えば単官能（メタ）アクリル系単量体などの単官能単量体や、可塑剤などの非反応性化合物を混合使用することにより、それらを使用することができる。

【0048】エネルギー線硬化性組成物には、必要に応じて、光重合開始剤を添加することもできる。光重合開始剤は、エネルギー線として使用する光線に対して活性であり、エネルギー線硬化性化合物を重合させることが可能なものであれば、特に制限はなく、例えば、ラジカル重合開始剤、アニオン重合開始剤、カチオン重合開始剤であって良い。光重合開始剤は、マレイミド化合物であって良い。

【0049】混合使用できる単官能マレイミド系単量体としては、例えば、N-メチルマレイミド、N-エチルマレイミド、N-ブチルマレイミド、N-ドデシルマレイミド、の如きN-アルキルマレイミド；N-シクロヘキシルマレイミドの如きN-脂環族マレイミド；N-ベンジルマレイミド；N-フェニルマレイミド、N-（アルキルフェニル）マレイミド、N-ジアルコキシフェニルマレイミド、N-（2-クロロフェニル）マレイミド、2, 3-ジクロロ-N-（2, 6-ジエチルフェニル）マレイミド、2, 3-ジクロロ-N-（2-エチル-6-メチルフェニル）マレイミドの如きN-（置換又は非置換フェニル）マレイミド；

【0050】N-ベンジル-2, 3-ジクロロマレイミド、N-（4'-フルオロフェニル）-2, 3-ジクロロマレイミドの如きハロゲンを有するマレイミド；ヒドロキシフェニルマレイミドの如き水酸基を有するマレイミド；N-（4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニル）マレイミドの如きカルボキシ基を有するマレイミド；N-メトキシフェニルマレイミドの如きアルコキシ基を有するマレイミド；N-[3-（ジエチルアミノ）プロピル]マレイミドの如きアミノ基を有するマレイミド；N-（1-ピレニル）マレイミドの如き多環芳香族マレイミド；N-（ジメチルアミノ-4-メチル-3-クマリニル）マレイミド、N-（4-アニリノ-1-ナフチル）マレイミドの如き複素環を有するマレイミド等が挙げられる。

【0051】エネルギー線としては、紫外線、可視光線、赤外線等の如き光線；エックス線、ガンマ線の如き電離放射線；電子線、イオンビーム、ベータ線、重粒子線の如き粒子線が挙げられる。また、素材は、ポリマーブレンドやポリマーアロイであっても良いし、発泡体、積層体、その他の複合体であっても良い。

【0052】また、素材は改質剤、着色剤など、その他の成分を含有していても良い。素材に含有させることができる改質剤としては、例えば、シリコンオイルやフッ素置換炭化水素の如き疎水化剤（撥水剤）；アニオン系、カチオン系、ノニオン系などの界面活性剤、シリカゲルの如き無機粉末、ポリビニルピロリドンの如き親水性重合体などの親水化剤；引張弾性率を調節するための可塑剤等が挙げられる。素材に含有させることができる着色剤としては、例えば、任意の染料や顔料、蛍光性の染料や顔料、紫外線吸収剤が挙げられる。

【0053】本発明において、温度調節（以下、温度調節を単に温調と称する場合がある）される微小ケミカルデバイス内の領域（以下、温調領域と称する場合がある）は、微小ケミカルデバイス内の温調すべき1つ以上の領域であり、微小ケミカルデバイス内の、例えば流路、貯液槽、廃液吸収部、その他の領域であり得る。温調すべき領域が、流路であることが最も有用であり好ましい。

【0054】温調領域は微小ケミカルデバイス全体であっても良いが、該デバイス内に温調領域以外の領域を有していても良い。温調領域以外の領域は室温であることが好ましい。温調領域は、同一温度又は異なる温度の2つ以上の領域であっても良い。本発明は特に、温調領域が微小ケミカルデバイスの一部の領域である場合、及び／又は温調領域が2つ以上の領域である場合に効果を発揮する。この点から、本発明が適用される微小ケミカルデバイスはマイクロリアクターである場合に好適であり、PCRデバイスである場合に特に好適である。

【0055】本発明に於いては、各温調領域に於いて、温度調節すべき領域を少なくとも2方向から挟む形状に発熱体又は吸熱体が設けられている。微小ケミカルデバイスがシート状や板状である場合には、温調領域を挟む2方向が表裏両面側であることが好ましい。微小ケミカルデバイスが直接又は間接的に接着された部材（A）と部材（B）との間に流路が形成されたものである場合には、発熱体又は吸熱体は、部材（A）側と部材（B）側から温調すべき領域を挟むように設けられていることが好ましく、発熱体又は吸熱体は、部材（A）と部材

（B）に埋め込まれ、或いは固定されていることが好ましい。

【0056】発熱体又は吸熱体の温度は、温調すべき領域の両側で同じであっても良いし、異なっても良いが、同じであることが好ましい。発熱体又は吸熱体は任意であり、固体、液体通路、気体通路などであって良く、例えば金属、金属酸化物、半導体、炭素、導電性プラスチックなどの電気ヒーター；ペルチエ素子や金属接合；温水、冷水、オイル、空気、窒素等の熱媒流体の通路；揮発させた液化炭酸ガスや液体窒素などの冷気の通路；赤外線、マイクロ波などの電磁波の吸収体；変動磁場による発熱体、及びこれらを複合した方法を例示できる。

【0057】これらの中で、発熱体は電気ヒーターであることが、構造が単純となり好ましい。電気ヒーターは、ニクロム線等の金属線；炭素製の繊維、織物、マット、ブロック；金属、金属酸化物、炭素等の抵抗発熱体の蒸着膜であることが好ましく、上記抵抗発熱体の蒸着膜であることが、温調の正確さや製造の容易さの面から特に好ましい。発熱体又は吸熱体の種類は温調すべき領域の両側で異なっても良いが、同じであることが好ましい。

【0058】温調すべき領域と発熱体又は吸熱体との距離は、好ましくは10mm以下であり、更に好ましくは5mm以下、最も好ましくは2mm以下である。これより離れると、設定希望温度領域が微小である場合に温調精度が低下しがちである。該距離の下限は、小さいこと自体による不都合はないため特に限定を設けることを要せず、発熱体又は吸熱体が固体である場合には、ゼロであっても良い。即ち温調すべき領域が直接発熱体又は吸熱体と接触していても良い。

【0059】しかしながら、発熱体又は吸熱体が固体であっても材質的に接触が不都合である場合や、流体通路である場合には、好ましくは0.5 μ m以上、更に好ましくは2 μ m以上である。温調すべき領域とそれを挟む位置にある各発熱体又は吸熱体との距離は異なっても良いが、同じであることが好ましい。

【0060】本発明に於いては、温調すべき領域を挟む形状に設置された発熱体又は吸熱体の間に温度検出器が設けられる。温度検出器は、例えば温調すべき領域と同じ平面内に設けられていても良いし、温調すべき領域と、発熱体又は吸熱体の間に設けられていても良いが、温調すべき領域と同じ平面内に設けられていること、及び／又は、発熱体又は吸熱体から等距離の位置に設けられていることが好ましい。

【0061】発熱体又は吸熱体は、その間に設置された温度検出器の温度測定値に基づいて温調することが出来る。温度測定値は温度検出器の出力信号そのものであっても良いし、温度検出器の出力信号を外部の機器によって温度測定値に変換されても良い。温度検出器の出力信号は任意であり、例えば、電圧、電流、電気抵抗値などの電気信号；吸光度（紫外、可視、赤外）、色調、反射率、蛍光強度等の光学的信号などであって良い。

【0062】温度検出器の温度測定値に基づく温調方法は任意である。手動であっても良いし、自動であっても良い。温度検出器は温調される領域毎に設けられて、その領域毎に温調されることが好ましいが、1つの温度検出器の出力信号に基づいて他の領域や複数の領域を制御することも可能である。複数の領域が熱的に等価な形状である場合や、構造や設定温度が異なる場合であっても、2つの領域間の温度関係が把握されている場合には、上記のように簡略化することが出来る。

【0063】微小ケミカルデバイスの温調領域以外の領域の温度については任意であり、例えば室温空気に解放しても良いし、温調空気の気流に当ててもよい。

【0064】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

【0065】【実施例1】

〔微小ケミカルデバイスの作製〕平均分子量約2000の3官能ウレタンアクリレートオリゴマー（大日本イン

キ化学工業株式会社製の「ユニディックV-4263」)を35部、1,6-ヘキサジオールジアクリレート(第一工業製薬株式会社製の「ニューフロンティアHDDA」)を35部、ノニルフェノキシポリエチレングリコール($n=17$)アクリレート(第一工業製薬株式会社製の「N-177E」)を30部、1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン(チバガイギー社製の「イルガキュア-184」)を5部、及び2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン(関東化学株式会社製)を0.1部を混合して均質な紫外線硬化性の組成物(x-1)を調製した。

【0066】5cm×5cm×1mmのアクリル樹脂板(三菱レイヨン株式会社製の「アクリライトL」)製の基材(1)に、バーコーターを用いて組成物(x-1)を塗布し、ウシオ電機(株)製のマルチライト200型露光装置用光源ユニットを用いて、50mw/cm²の紫外線を3秒間照射して、塗膜を半硬化させ、厚さ85μmの半硬化した樹脂第1層(2)を形成した。

【0067】この樹脂第1層(2)の上に、バーコーターを用いて組成物(x-1)を塗布し、フォトマスクを使用して、図1に示された流路(4)及び熱伝対封入部(5)となる部分以外の部分に、上と同じ紫外線を1秒間照射して、照射部分の塗膜を半硬化させた後、水流にて未照射部の未硬化の組成物を除去し、幅92μm、深さ88μm、長さ18mm×20ターンの流路(4)となるべき溝及び熱伝対封入部(5)となる溝が樹脂欠損部として形成された樹脂第2層(3)を形成した。

【0068】基材に用いたと同じ5cm×5cm×1mmのアクリル樹脂板に、バーコーターを用いて、組成物(x-1)を塗布し、上で用いたと同じ紫外線をフォトマスク無しで1秒間照射し、塗膜を半硬化させて厚さ98μmの、樹脂第3層(5)となる半硬化塗膜と成した。

【0069】樹脂第2層(3)の3つの熱伝対封入部(5)にそれぞれ組成物(x-1)を塗布した熱伝対を装着し、その上から樹脂第3層(5)となる半硬化塗膜の面を樹脂第2層(3)と密着させて、その状態で紫外線を更に30秒間照射して全ての樹脂層を硬化させて、樹脂第3層(5)及びカバー(7)を接着すると同時に樹脂第2層(3)の溝を毛細管状の流路(4)と成し、また、熱伝対(5)を樹脂第2層(3)の熱伝対封入部(5)に封入した。

【0070】次いで、流路(4)の一方の端の位置に、1.6mmのドリルにて基材(1)及び樹脂第1層(2)に穴を穿ち、その部分に直径1.6mmのステンレスパイプを接着して導入口(15)を形成した。同様にして流路の他の端に流出口(16)を形成して、図1及び図2に示された形状の、微小ケミカルデバイス【D-1】前駆体を作製した。

【0071】〔電気ヒーターの形成〕微小ケミカルデバ

イス【D-1】前駆体の、基材(1)の底面及びカバーの上面における、図1に示された3つの領域(8、9、10)及び(8'、9、10)の裏面に位置する(8'、9'、10')に、炭素を真空蒸着し、その各端部に金蒸着膜(11)を形成して、導電性接着剤を用いて導線(12)を接続した。

【0072】更に、基材(1)の底面に、組成物(x-1)を塗布し、上で用いたと同じ紫外線をフォトマスク無しで30秒間照射し、塗膜を硬化させて厚さ98μmの硬化塗膜による保護層(13)を形成した。また、カバーの上面についても同様にして、保護層(14)を形成し、PCR用の微小ケミカルデバイス【D-1】を作製した。

【0073】〔PCR試験〕鋳型プラスミドDNA:4.0μl、ポリメラーゼ[宝酒造株式会社製「TaKaRa Ex Taq TM」]:2.0μl、緩衝液[宝酒造株式会社製「10X ExTaq TM Buffer」]:8.0μl、基質[宝酒造株式会社製「dNTP Mixture (2.5mM each)」]:6.4μl、プライマー[宝酒造株式会社製「Fluorescein-Labeled Primer M4 (1pmol/μl)」]:20μl、プライマー[宝酒造株式会社製「Fluorescein-Labeled Primer RV-M (1pmol/μl)」]:20μl、及び滅菌蒸留水:19.6μlを混合して、反応溶液を調製し、吸引鐘中で振りながらアスピレーターにて10秒間減圧して溶存空気を除去しアルゴン封入した。

【0074】微小ケミカルデバイス【D-1】の基材(1)面を上にして置き、温調装置の3つの温調領域(8、8')、(9、9')、(10、10')を、各領域に封入された熱伝対による温度測定値がそれぞれ95℃、75℃、45℃と成るように炭素蒸着膜に流す電流を調節して温調した。

【0075】室温25℃にて、微小ケミカルデバイス(D-1)の導入口(15)から、マイクロシリンジを用いてPCR反応溶液を滞留時間20分となる流量で40分間流してPCR試験を行った。流出口(16)から流出した反応溶液を採取し、電気泳動分析にかけたところ、DNAが増幅されていることが確認された。同じPCR試験を室温15℃及び35℃にて実施したところ、得られた電気泳動の結果はいずれも同様で、室温の影響を受けず、再現性良い結果が得られた。

【0076】〔比較例1〕

〔微小ケミカルデバイスの作製〕基材(1)の上面に炭素蒸着膜(8'、9'、10')を形成しなかったこと以外は実施例1と同様にして、微小ケミカルデバイスを作製した。

【0077】〔PCR試験〕実施例1と同様にして、PCR試験を行った。その結果、15℃では領域(8')にて溶液が沸騰して液切れが発生し、流出液にはDNAが殆ど認められなかった。室温25℃及び35℃では、DNAの増幅は認められたものの、実施例1よりその濃度が低かった。このように、微小ケミカルデバイスに埋

め込んだ熱電対の温度測定値を基準にした片面からの温度調節では、表示温度と実温に乖離があり、また室温変動の影響を受けやすいことが分かる。

【0078】

【発明の効果】本発明は、一般に正確な温度測定が困難である微小ケミカルデバイス中の所望の領域を容易、且つ正確に温度調節することが出来る温度調節機構を有する微小ケミカルデバイスを提供する。本発明は、特にマイクロリアクターやマイクロPCRデバイスとして好適に用いられる。

【図面の簡単な説明】

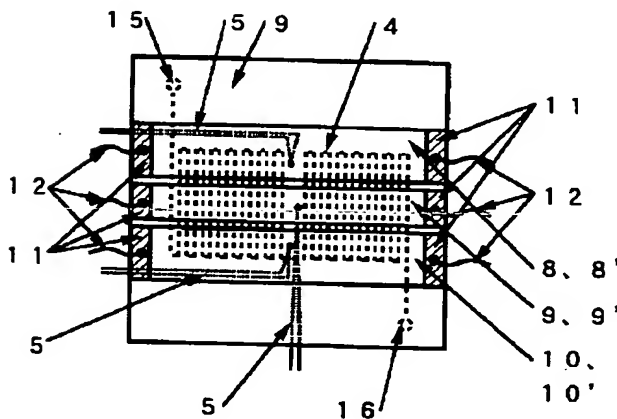
【図1】実施例で使用したPCR用微小ケミカルデバイスを表面に直角な方向から見た平面図の模式図である。

【図2】実施例で使用したPCR用微小ケミカルデバイスの立面図の模式図である。

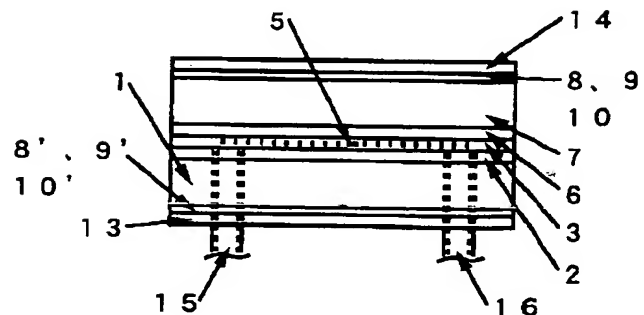
【符号の説明】

- 1：基材
- 2：樹脂第1層
- 3：樹脂第2層
- 4：流路
- 5：熱伝対封入部、熱伝対
- 6：樹脂第3層
- 7：カバー
- 8、8'：炭素蒸着膜、95℃温度調節領域
- 9、9'：炭素蒸着膜、75℃温度調節領域
- 10、10'：炭素蒸着膜、45℃温度調節領域
- 11：金蒸着膜
- 12：導線
- 13：保護層
- 14：保護層
- 15：導入口
- 16：流出口

【図1】



【図2】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G042 AA01 BD19 GA01 HA02
4B029 AA07 AA23 BB20 CC10 CC11
FA12